

Aus der  
Medizinischen Klinik und Poliklinik I des  
Klinikum der Universität München  
Direktor: Prof. Dr. Steffen Massberg

**Kumulative Habilitationsschrift**

**Perkutane Therapieverfahren bei Patienten mit  
hochgradiger Trikuspidalklappeninsuffizienz**

zur Erlangung der Lehrbefähigung  
für das Fach Innere Medizin

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät  
der Ludwig-Maximilians-Universität München

von

**Dr. med. Mathias Orban**  
**geboren am 24.03.1984 in Dessau**

Eingereicht im Juni 2019

## Inhaltsverzeichnis

<b>1. Einleitung</b>	<b>4</b>
<b>2. Zielsetzung</b>	<b>6</b>
<b>3. Eigene Originalarbeiten</b>	<b>7</b>

3.1. Braun D\*, **Orban M\***, Nabauer M, Orban M, Gross L, Englmaier A, Rösler D, Mehilli J, Bauer A, Hagl C, Massberg S, Hausleiter J. Transcatheter Treatment of Severe Tricuspid Regurgitation Using the Edge-to-Edge Repair Technique in the Presence and Absence of Pacemaker Leads. JACC Cardiovasc Interv. 2017 Oct 9;10(19):2014-2016. doi: 10.1016/j.jcin.2017.07.010.

**\*equal contribution**

3.2. **Orban M**, Besler C, Braun D, Nabauer M, Zimmer M, Orban M, Noack T, Mehilli J, Hagl C, Seeburger J, Borger M, Linke A, Thiele H, Massberg S, Ender J, Lurz P, Hausleiter J. Six-month outcome after transcatheter edge-to-edge repair of severe tricuspid regurgitation in patients with heart failure. Eur J Heart Fail. 2018 Jun;20(6):1055-1062. doi: 10.1002/ejhf.1147

3.3. Besler C\*, **Orban M\***, Rommel KP, Braun D, Patel M, Hagl C, Borger M, Nabauer M, Massberg S, Thiele H, Hausleiter J, Lurz P. Predictors of Procedural and Clinical Outcomes in Patients With Symptomatic Tricuspid Regurgitation Undergoing Transcatheter Edge-to-Edge Repair. JACC Cardiovasc Interv. 2018 Jun 25;11(12):1119-1128.

**\*equal contribution.**

3.4. **Orban M**, Braun D, Deseive S, Stolz L, Stocker T, Stark K, Stremmel S, Orban M, Hagl C, Massberg S, Hahn R, Nabauer M, Hausleiter J. Transcatheter Edge-to-Edge Repair for Tricuspid Regurgitation is Associated with Right Ventricular Reverse Remodeling in Patients with Right-Sided Heart Failure. JACC Cardiovasc Imaging. 2019 Mar;12(3):559-560. doi: 10.1016/j.jcmg.2018.10.029.

3.5. Schlotter F\*, **Orban M\***, Rommel KP\*, Besler C, von Roeder M, Braun D, Unterhuber M, Borger M, Orban M, Nabauer M, Massberg S, Thiele H, Hausleiter J, Lurz P. European Journal of Heart Failure 2019 EURJHF-19-296R1. In Press.

**\*equal contribution.**

3.6. **Orban M**, Orban M, Lesevic H, Braun D, Deseive S, Sonne C, Hutterer L, Grebmer C, Khandoga A, Pache J, Mehilli J, Schunkert H, Kastrati A, Hagl C, Bauer A, Massberg S, Boekstegers P, Nabauer M, Ott I, Hausleiter J. Predictors for long-term survival after transcatheter edge-to-edge mitral valve repair. J Interv Cardiol. 2017 Jun;30(3):226-233. doi: 10.1111/joic.12376.

<b>4. Diskussion</b>	<b>26</b>
<b>5. Zusammenfassung</b>	<b>29</b>
<b>6. Literaturverzeichnis</b>	<b>31</b>
<b>7. Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>33</b>
<b>8. Danksagung</b>	<b>34</b>
<b>9. Versicherung an Eides statt</b>	<b>35</b>
<b>10. Lebenslauf</b>	<b>36</b>

## 1. Einleitung

Aufgrund aktueller demographischer Entwicklungen wird die Inzidenz der hochgradigen, symptomatischen Trikuspidalinsuffizienz (TI) in einer immer älter werdenden Bevölkerung der westlichen Welt zunehmen.(Zack et al., 2017) Der häufigste Pathomechanismus der TI ist sekundärer beziehungsweise funktioneller Genese, bei der ein pathologisches Remodelling des rechten Ventrikels (RV) oder rechten Vorhofs zu einer Ringdilatation und damit Maladaptation der Segel führt.(Asmarats, Taramasso, & Rodes-Cabau, 2019) Die sekundäre TI ist wiederum auf pulmonale Hypertonie, Erkrankungen des linken Herzens, chronische Überwässerung bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz sowie chronisches Vorhofflimmern zurückzuführen.(Baumgartner et al., 2017) Primäre TIs, bei denen ein struktureller Segeldefekt vorliegt, sind seltener und können bei Patienten mit angeborenen Herzerkrankungen (z.B. Ebstein-Anomalie), Karzinoid-Syndrom mit Segelverdickung und Segelretraktion, oder Endokarditiden auftreten. Des Weiteren können Patienten mit RV-Sonden relevante TIs entwickeln, entweder aufgrund einer direkten Einschränkung des Klappenschlusses oder Segelverletzung als auch indirekt über chronische RV-Stimulation und damit intraventrikulärer Dyssynchronie. Die hochgradige TI führt in Patienten zu progredienter Rechtsherzinsuffizienz mit folglich erheblichen Einschränkungen der körperlichen Leistungsfähigkeit, Lebensqualität, und Lebenserwartung.(Rodes-Cabau, Taramasso, & O'Gara, 2016) Zudem kommt es zu rezidivierenden, stationären Krankenhausaufenthalten aufgrund akuter Rechtsherzdekompensationen mit entsprechend hohen Kosten für das Gesundheitssystem.(Hummel, Empe, Dorr, & Felix, 2015) Echokardiographisch zeigt sich langfristig eine zunehmende Dilatation des RV und Trikuspidalklappenringes durch Volumenüberladung und letztlich Verschlechterung der rechtsventrikulären Funktion.

Die Klappenoperation, insbesondere die rekonstruktive Klappenreparatur, ist der Grundpfeiler der Therapie der hochgradigen TI.(Baumgartner et al., 2017) Aufgrund gleichzeitig bestehender schwerer Komorbiditäten wie chronischer Nieren- und Leberinsuffizienz infolge des chronischen Rechtsherzversagens ist bei vielen Patienten eine chirurgische Therapie zu risikoreich. Falls eine Trikuspidalklappenoperation durchgeführt wird, ist das perioperative Risiko sehr hoch. Die perioperative Mortalität innerhalb von 30 Tagen nach isolierter chirurgischer Trikuspidalklappenreparatur oder –ersatz liegt bei bis zu 10% und hat sich in den letzten 10 Jahren auch nicht wesentlich verbessert.(Zack et al., 2017) Aufgrund dieses hohen Risikos werden Trikuspidalklappenoperationen nur selten durchgeführt. Beispielsweise werden

nur knapp 800 solcher Eingriffe jährlich in den USA und ca. 500 in Deutschland durchgeführt.(Beckmann et al., 2017; Zack et al., 2017) In einer repräsentativen US-amerikanischen Patientenkohorte von 3276 Patienten mit hochgradiger TI wurden lediglich 5% der Patienten über einen Zeitraum von 15 Jahren operiert.(Axtell et al., 2019) Diese Zahlen verdeutlichen, dass Patienten mit hochgradiger TI aus chirurgischer Sicht untertherapiert sind. Interessanterweise lassen diese kürzlich publizierten Daten aus den USA vermuten, dass das chirurgische Verfahren gegenüber der konservativen Therapie keinen eindeutigen Überlebensvorteil bietet.(Axtell et al., 2019) Die symptomatische Therapie für inoperable Patienten bestand bisher aus einer forcierten diuretischen Therapie, die aufgrund von Fluktuationen im Flüssigkeitshaushalt sowie potentieller Verschlechterung der Nierenfunktion nicht einfach zu steuern ist und häufige Anpassungen der Dosierung benötigt.(Lankeit, Keller, Tschöpe, & Pieske, 2017) Eine Prognoseverbesserung wird jedoch durch die diuretische Therapie nicht erreicht. Entsprechend ist die Behandlung dieser Patienten aktuell nicht zufriedenstellend.

Zahlreiche neue kathetergestützte Therapieansätze zur Reduktion der TI werden aktuell auf ihre Wirksamkeit bei inoperablen oder Hochrisiko-Patienten untersucht.(Lauten & Figulla, 2015) Neben hetero- oder orthotopen Klappenersatz- und direkten bzw. indirekten Annuloplastieverfahren wird mehrheitlich das Prinzip der *edge-to-edge* Reparatur angewendet.(Taramasso et al., 2017) Dabei werden jeweils zwei Segel mit dem Reparatursystem an ihren Segelspitzen verbunden, sodass die Durchtrittsfläche des Insuffizienzjets beim Klappenschluss reduziert wird. Dieses Verfahren (MitraClip, Fa. Abbott, USA) wurde initial für die Therapie der hochgradigen Mitralsuffizienz (MI) entwickelt und wird in dieser Indikation heute weltweit angewandt.(Deuschl et al., 2015; Orban et al., 2016; Rudolph et al., 2011) Aufgrund der langjährigen Erfahrung mit dieser Methode wurde das Prinzip auf die Trikuspidalklappe übertragen. Unsere und andere Arbeitsgruppen konnten in den letzten drei Jahren zeigen, dass diese Technik über eine sehr hohe prozedurale Sicherheit in Verbindung mit effektiver Reduktion der TI und bis dato kurzfristiger Symptomverbesserung verfügt.(Braun, Nabauer, et al., 2017; Nickenig et al., 2017)

## **2. Zielsetzung**

Im Rahmen der Habilitation wurde die Möglichkeit der perkutanen *edge-to-edge* Trikuspidaklappenreparatur bei Patienten mit vorhandenen Schrittmacher- oder Defibrillator-Sonden sowie die Bedeutung anatomischer Eigenschaften der Trikuspidalklappe für den Therapieerfolg untersucht. Darüber hinaus wurde der mittel- und langfristige Einfluss des Verfahrens sowie der zugrundeliegenden Ätiologie auf den Schweregrad der TI, Funktion und Größe des rechten Herzens, Herzinsuffizienzsymptomatik, Hospitalisierungsrate und Mortalität dargestellt.

### 3. Eigene Originalarbeiten

#### 3.1 Transcatheter Treatment Of Severe Tricuspid Regurgitation Using The Edge-To-Edge Repair Technique In The Presence And Absence Of Pacemaker Leads

Braun D\*, **Orban M\***, Nabauer M, Orban M, Gross L, Englmaier A, Rösler D, Mehilli J, Bauer A, Hagl C, Massberg S, Hausleiter J.

JACC Cardiovasc Interv. 2017 Oct 9;10(19):2014-2016. doi: 10.1016/j.jcin.2017.07.010.

Viele Herzinsuffizienzpatienten mit höhergradiger TI haben Schrittmachersonden sowie im Falle einer biventrikulären Herzinsuffizienz mit eingeschränkter linksventrikulärer (LV) Funktion auch ICD- bzw. CRT-Systeme. Entsprechend ist das operative Risiko bei Patienten mit schon eingeschränkter LV- und RV-Funktion hoch, sodass eine konventionelle Trikuspidalklappenoperation nur mit inadäquatem Risiko durchgeführt werden könnte. Ob das kathetergestützte *edge-to-edge* Verfahren auch bei diesen Patienten sinnvoll eingesetzt werden kann, ist bis dahin unklar. Daher haben wir retrospektiv untersucht, ob die 30-Tages Ergebnisse des *edge-to-edge* Verfahrens in Patienten mit und ohne RV-Sonden vergleichbar sind. (Braun, Orban, et al., 2017) In einer Kohorte von 41 konsekutiv behandelten Patienten hatten 13 Patienten eine RV-Sonde. Bis auf eine geringere LV-Funktion in den Patienten mit RV-Sonden (39% vs 51% LV-Ejektionsfraktion,  $p = 0.008$ ) waren die Patienteneigenschaften vor Therapie nicht signifikant unterschiedliche. Hinsichtlich der Implantationstechnik der Clips wurde entweder eine sogenannte *triple orifice* Technik (auch Kleeblatt-Technik genannt, 10 Patienten) oder Bikuspidalisierung der Trikuspidalklappe angewendet (3 Patienten). Bei der *triple orifice* Technik werden die Clips zentral anteroseptal und zentral posteroseptal gesetzt, so dass die Trikuspidalklappe anschließend 3 Öffnungen hat. Bei der Bikuspidalisierung werden die Clips ausschließlich anteroseptal gesetzt, kommissurnah beginnend nach zentral, sodass funktionell eine Klappe mit 2 Segeln entsteht. Die Erfolgsrate der TI-Reduktion war sowohl in Patienten mit RV-Sonde (92%  $TI \leq 2$  von 4 Graden) und ohne RV-Sonde (93%  $TI \leq 2$  von 4 Graden, Vergleich beider Gruppen  $p = 1.0$ ) bei Entlassung hoch (Abbildung 1). Es zeigte sich auch eine vergleichbare Verbesserung der Symptomatik, gemessen mit der *New York Heart Association* (NYHA) Klassifikation. Es kam in 69% (mit RV-Sonde) bzw. 89% (ohne RV-Sonde) der Patienten zu einer Verbesserung um mindestens eine NYHA Klasse ( $p = 0.18$ ). Das *edge-to-*

*edge* Verfahren ist somit auch für Patienten mit RV-Sonde und hochgradiger TI eine Therapieoption.

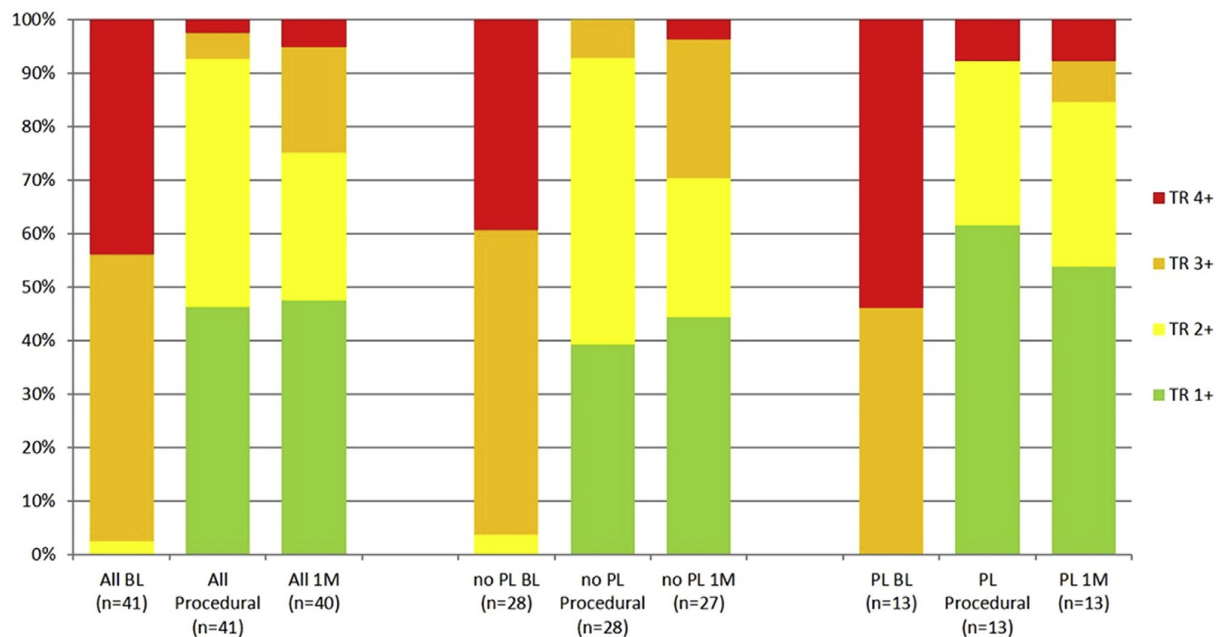


Abbildung 1:

Entwicklung der TI Schweregrade (1 bis 4) in Patienten mit (mittlere Säulen) und ohne RV-Sonden (rechte Säulen) nach perkutaner *edge-to-edge* Trikuspidaklappenreparatur. Für die jeweiligen Gruppen sind die Schweregrade unmittelbar vor (BL), unmittelbar nach (Procedural) und ein Monat (1M) nach der Prozedur dargestellt.



### 3.2 Six-Month Outcome After Transcatheter Edge-To-Edge Repair Of Severe Tricuspid Regurgitation In Patients With Heart Failure

**Orban M**, Besler C, Braun D, Nabauer M, Zimmer M, Orban M, Noack T, Mehilli J, Hagl C, Seeburger J, Borger M, Linke A, Thiele H, Massberg S, Ender J, Lurz P, Hausleiter J. Eur J Heart Fail. 2018 Jun;20(6):1055-1062. doi: 10.1002/ejhf.1147.

Um die vielversprechenden, kurzfristigen Ergebnisse der perkutanen *edge-to-edge* Trikuspidalklappenreparatur auch in einer größeren Kohorte mit längerem Beobachtungszeitraum zu bestätigen, untersuchten wir in einem Kooperationsprojekt mit dem Herzzentrum Leipzig 50 konsekutive Rechtsherzinsuffizienz-Patienten mit schwerer, mehrheitlich funktioneller TI über einen Beobachtungszeitraum von sechs Monaten nach dem Eingriff.(Orban et al., 2018) Vierzehn Patienten wurden isoliert an der Trikuspidalklappe und 36 durch einem kombinierten Kathetereingriff auch an der Mitralklappe bei gleichzeitig bestehender schwerer MI behandelt. Das OP-Risiko wurde mit einem EuroScore II von 8,8% als hoch eingeschätzt, so dass die kathetergestützte Therapie gemäß interdisziplinärem Konsensus des *Heart-Teams* empfohlen und dann nach Einwilligung des Patienten durchgeführt wurde. Im Schnitt wurden zwei MitraClips pro Patient in die Trikuspidalklappe implantiert. Schwere periprozedurale Komplikationen traten nicht auf. Nach sechs Monaten konnte eine dauerhafte Reduktion der TI um mindestens einen Grad in 90% der Fälle erreicht werden. Die NYHA Klassifikation konnte in 79% der Patienten um mindestens eine NYHA-Klasse verbessert werden. Wenn möglich wurde bei den Patienten ein standardisierter 6-Minuten-Gehtest vor und nach der Therapie durchgeführt, um die körperliche Leistungsfähigkeit besser einschätzen zu können. Hier zeigte sich eine signifikante Steigerung um 44% (+84 Meter,  $p < 0.001$ , Abbildung 2). Der Schweregrad der Herzinsuffizienz wurde zudem mit dem objektiven Laborparameter *N-terminal pro-B type natriuretic peptide* (NT-pro-BNP) gemessen. Das NT-pro-BNP fiel um 30% von 3625 auf 2526 pg/ml im Verlauf ab ( $p = 0.002$ ). Zudem zeigt sich ein Trend zur Verbesserung der Herzinsuffizienz-bezogenen Lebensqualität, die anhand eines strukturierten Fragebogens (*Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire*) gemessen wurde. In den sechs Monaten nach der Prozedur verstarben acht Patienten (Abbildung 3). Vierzehn Patienten wurden aufgrund einer erneuten kardialen

Dekompensation stationär behandelt. Zwei Patienten, bei denen die kathetergestützte Therapie keine TI-Reduktion erbrachte, wurden als letztmögliche Maßnahme einer operativen Trikuspidalklappenreparatur unterzogen. Bei zwei weiteren Patienten wurde aufgrund eines TI-Rezidivs ein erneutes *edge-to-edge* Verfahren evaluiert und durchgeführt. Ein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Ergebnisse konnte zwischen den beiden Gruppen (isoliert behandelte TI versus kombinierte behandelte TI und MI) nicht festgestellt werden.

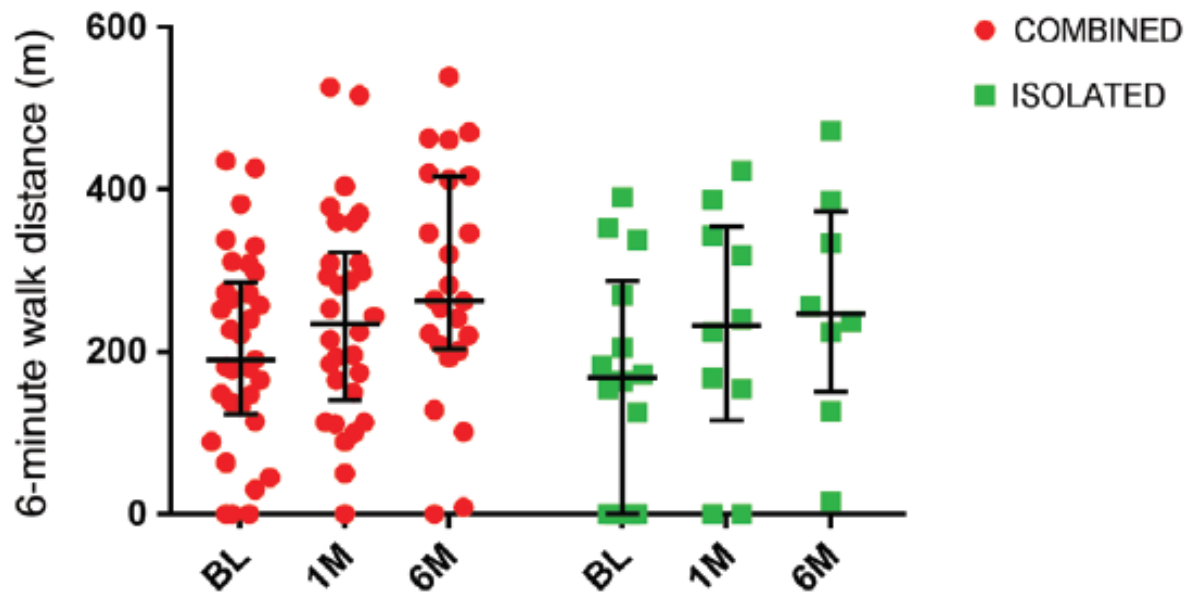
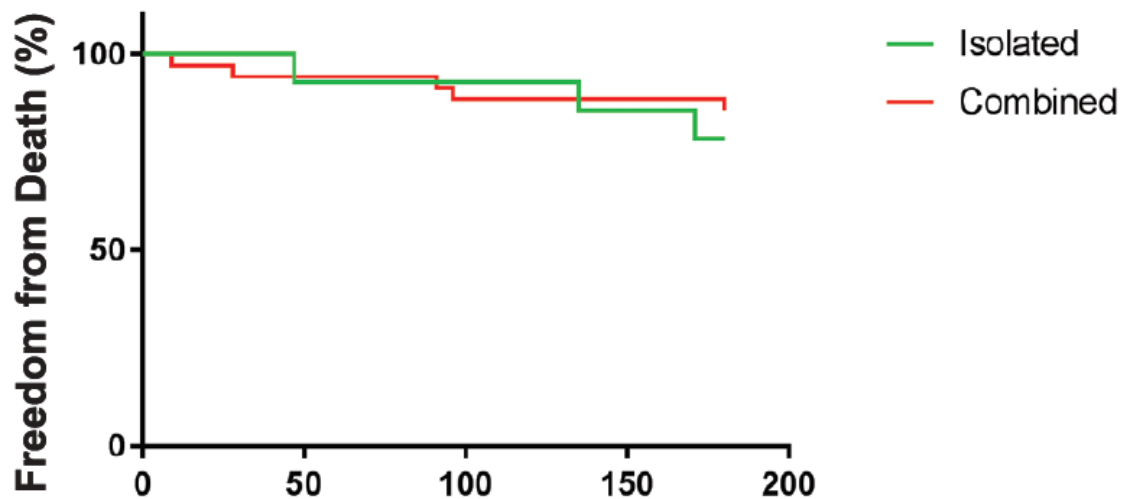


Abbildung 2:

Veränderung des 6-Minuten-Gehtest vom Zeitpunkt vor der Therapie (BL) zum 1- und 6-Monats-Verlaufstermin (1M, 6M) bei Patienten mit perkutaner *edge-to-edge* Trikuspidalklappenreparatur.

Der Anstieg des 6-Minuten-Gehtests über die Zeit war sowohl in der isoliert behandelten Gruppe (alleinige Trikuspidalklappenreparatur, grün) als auch in der kombiniert behandelten Gruppe (Mitral- und Trikuspidalklappenreparatur, rot) signifikant.



Patients at risk		Time Post-Intervention (Days)				
Isolated	14	13	13	12	11	
Combined	36	33	31	31	30	

Abbildung 3:

Kaplan-Meier-Überlebenskurven nach perkutaner *edge-to-edge* Trikuspidalklappenreparatur. Die Überlebenskurven der isoliert behandelten Gruppe (alleinige Trikuspidalklappenreparatur, grün) und der kombiniert behandelten Gruppe (Mitralklappen- und Trikuspidalklappenreparatur, rot) sind getrennt dargestellt. Die Anzahl der Patienten unter Risiko ist unter der Abbildung zu den jeweiligen Zeitpunkten angegeben.

### 3.3 Predictors of Procedural and Clinical Outcomes in Patients With Symptomatic Tricuspid Regurgitation Undergoing Transcatheter Edge-to-Edge Repair

Besler C\*, Orban M\*, Rommel KP, Braun D, Patel M, Hagl C, Borger M, Nabauer M, Massberg S, Thiele H, Hausleiter J, Lurz P. JACC Cardiovasc Interv. 2018 Jun 25;11(12):1119-1128.

\*equal contribution

In einem weiteren Kooperationsprojekt mit dem Herzzentrum Leipzig untersuchten wir eine mögliche Assoziation des prozeduralen Erfolges (definiert als Reduktion der TI um mindestens 1 Grad) mit dem weiteren klinischen Verlauf der Patienten. (Besler et al., 2018) Zunächst konnte in diesem größeren Kollektiv von 117 Patienten die TI in 81% der Fälle um mindestens 1 Grad reduziert werden. Der prozedurale Erfolg war in Kaplan-Meier Analysen mit einem längeren Gesamtüberleben sowie Ausbleiben von erneuten kardialen Dekompensationen assoziiert (*Hazard ratio*: 0.20,  $p < 0.01$ , Abbildung 4). Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass der prozedurale Erfolg wiederum abhängig von anatomischen Merkmalen der Trikuspidalklappe und TI war. Hatten Patienten keine großen Koaptationslücken ( $< 7,2$  mm) sowie einen zentralen oder anteroseptalen Jet-Ursprung der TI, war die Wahrscheinlichkeit für einen Misserfolg der Therapie geringer (*Odds Ratio* 0.73 und 0.18,  $p < 0.01$ ). Daraus leiteten wir einen Algorithmus ab, mit dem die Erfolgswahrscheinlichkeit der Prozedur abgeschätzt werden kann (Abbildung 5). Bei größeren Koaptationslücken liegt wahrscheinlich schon eine zu starke Verzerrung der Klappe vor, sodass die Annäherung der Segel durch das *edge-to-edge* Verfahren nicht ausreichend oder nicht möglich ist. Dass das *edge-to-edge* Verfahren durch das Setzen der Clips in zentrale und anteroseptal Position erfolgsversprechend sein könnte, wurde auch in einem *ex vivo* Modell gezeigt. (Vismara et al., 2016)

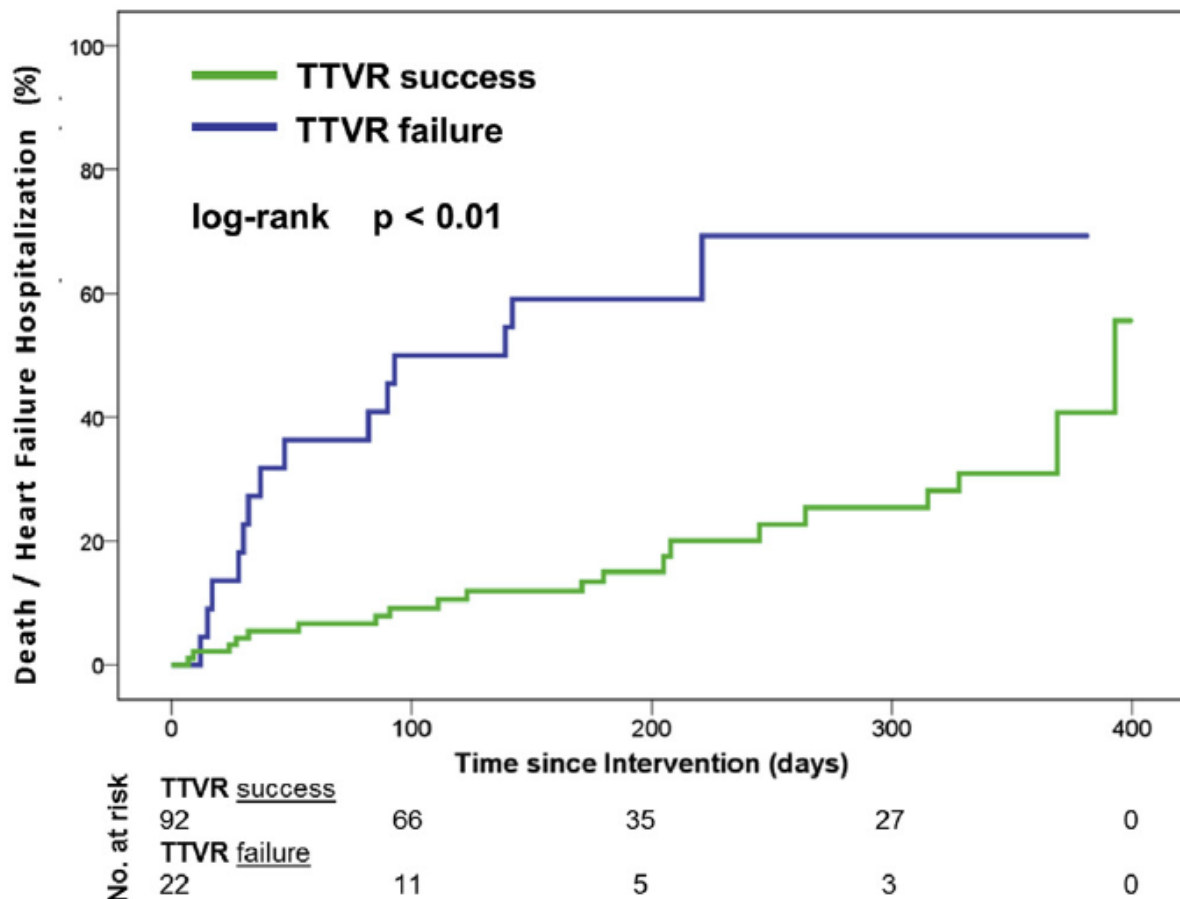


Abbildung 4:

Kaplan-Meier-Überlebenskurven nach perkutaner *edge-to-edge* Trikuspidaklappenreparatur (TTVR). Als kombinierter Endpunkt wurde das Versterben sowie Hospitalisierung wegen dekompensierter Herzinsuffizienz untersucht. Die Überlebenskurven der Patienten mit erfolgreicher Prozedur (Reduktion der TI um mindestens 1 Grad, grün) und erfolgloser Prozedur (keine Reduktion der TI um mindestens 1 Grad, blau) sind getrennt dargestellt. Die Anzahl der Patienten unter Risiko ist unter der Abbildung zu den jeweiligen Zeitpunkten angegeben.

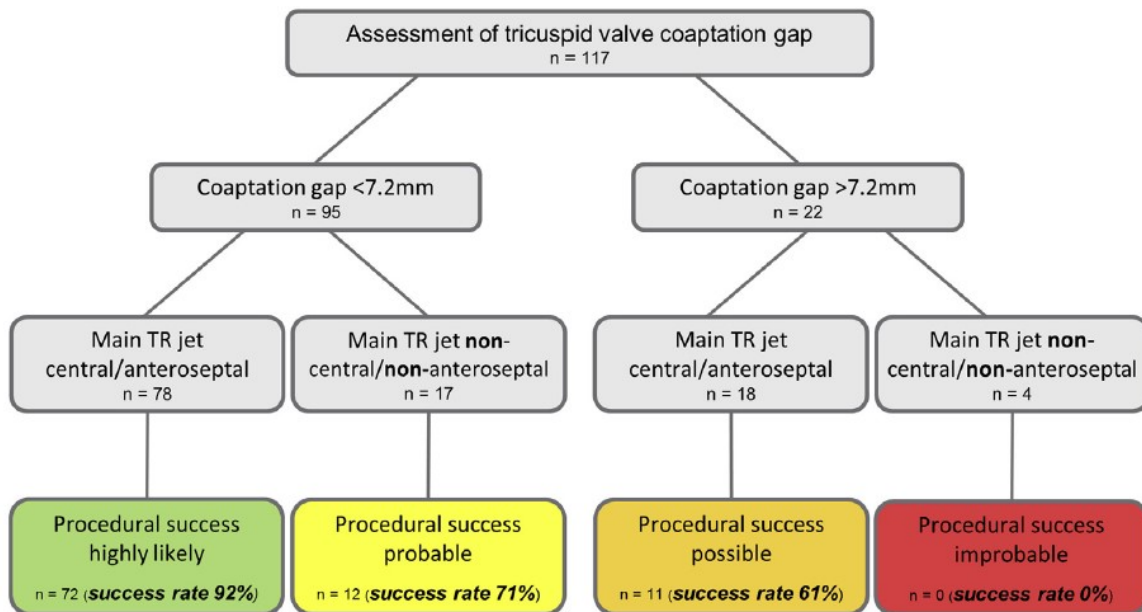


Abbildung 5:

Patientenstratifizierung bei perkutaner *edge-to-edge* Trikuspidaklappenreparatur gemäß prozeduraler Erfolgsrate. Zunächst wird mittels Echokardiographie präprozedural die Koaptationslücke (*Coaptation gap*) bestimmt. Bei einer Lücke von mehr als 7,2 mm sinkt die Wahrscheinlichkeit einer erfolgreichen Prozedur. Als zweiter bestimmender Faktor für den prozeduralen Erfolg sollte die Orientierung des TI-Jets erfasst werden. Bei nicht-anteroseptal oder nicht-zentral gelegenen Jets sinkt die Erfolgsrate weiter ab.

### 3.4 Transcatheter Edge-to-Edge Repair for Tricuspid Regurgitation is Associated with Right Ventricular Reverse Remodeling in Patients with Right-Sided Heart Failure

**Orban M**, Braun, D, Deseive S, Stolz L, Stocker T, Stark K, Stremmel S, Orban M, Hagl C, Massberg S, Hahn R, Nabauer M, Hausleiter J. JACC Cardiovasc Imaging. 2019 Mar;12(3):559-560. doi: 10.1016/j.jcmg.2018.10.029. Epub 2019 Jan 16.

Jede kathetergestützte Klappentherapie bei Herzinsuffizienzpatienten sollte möglichst den Prozess des kardialen, pathologischen Remodelling stoppen bzw. umkehren. Im Rahmen des kardialen Remodelling bei progredienter Rechtsherzinsuffizienz kommt es zur Dilatation des RV und des Trikuspidalannulus sowie langfristigen Einschränkung der systolischen RV-Funktion. Die daraus folgende Zunahme einer funktionellen TI beschleunigt wiederum diesen Prozess. In einer weiteren Arbeit untersuchten wir daher den Einfluss des *edge-to-edge* Verfahrens auf die Funktion und Größenverhältnisse des rechten Herzens.(Orban et al., 2019) Die Patienten wurden mittels transthorakaler Echokardiographie vor der Therapie, bei Entlassung und 6 Monate nach dem Eingriff untersucht und dabei ein-, zwei- und dreidimensionale Größenparameter des rechten Herzens gemessen. Darüber hinaus erfassten wir erstmals anhand von quantitativen Parametern, wie stark die TI durch das Therapieverfahren kurz- und mittelfristig reduziert wird. Nebebefundlich untersuchten wir auch die linksventrikuläre und -atriale Größe und Funktion. Es wurden 65 konsekutiv behandelte Patienten analysiert. Nach 6 Monaten waren noch 56 Patienten am Leben. Von diesen 56 konnten wir 47 (84%) Patienten echokardiographisch untersuchen. Zwei Drittel der Patienten wurde auch an der Mitralklappe bei gleichzeitig bestehender hochgradiger MI behandelt. Der prozentuale Anteil von Patienten mit nur noch gering- oder mittelgradiger TI (Grad 1 oder 2 von 4 Graden) konnte durch die Therapie von 6% auf 83% erhöht werden ( $p < 0.001$ ). Die effektive Regurgitationsdurchtrittsfläche (*effective regurgitant orifice area*, 0.44 vs 0.19 cm<sup>2</sup>,  $p < 0.001$ ) und das Regurgitationsvolumen (43 vs 22 ml,  $p < 0.001$ ) als quantitative Parameter der TI wurden signifikant verkleinert. Der semi-quantitative TI-Parameter der Vena contracta wurde ebenfalls reduziert (11 vs 6 mm,  $p < 0.001$ ), so auch die maximale Koaptationslücke zwischen den Segeln (8 auf 1,5 mm,  $p < 0.001$ ) und der Durchmesser der Vena cava inferior (28 auf 23 mm,  $p < 0.003$ ) in Folge des reduzierten venösen Rückstaus. Die Therapie hatte auch einen Einfluss auf RV-Dimensionen, die vor der Therapie pathologisch vergrößert waren: Die enddiastolische und endsystolische RV-Fläche verkleinerten sich um jeweils 12% (29,1cm<sup>2</sup> vs 25,2cm<sup>2</sup> und 18,5cm<sup>2</sup> vs 16,2cm<sup>2</sup>,  $p < 0.001$ ) und der

Trikuspidalklappenannulus um 6% (47,3mm vs 44,4mm,  $p < 0.001$ , Abbildung 6). Dies ist der erste Hinweis auf ein reverses RV-Remodelling (RVRR) durch diese Therapie. Hinsichtlich der systolischen RV-Funktion ergab sich ein differenzierteres Bild. Der eindimensionale Parameter *tricuspid annular plane systolic excursion* (TAPSE, 15,6mm vs 15,7mm,  $p = 0,481$ ) und die fraktionelle RV Flächenänderung (36,6% vs 36,8%,  $p = 0.52$ ) waren stabil. Es zeigte sich jedoch anhand der dreidimensionalen RV-Ejektionsfraktion (RV-EF) ein signifikanter Abfall der Pumpfunktion von 40,5% auf 34,7% ( $p = 0.002$ ). Dies könnte eine „Normalisierung“ der RV-EF darstellen, da vor der Therapie durch die chronische Volumenüberladung ein eher hyperaktiver RV mit gesteigerter RV-EF vorliegen könnte. Dennoch zeigte sich eine Verbesserung des Verhältnisses aus TAPSE und pulmonalarteriell systolischem Druck (PASP). Der TAPSE/PASP Quotient repräsentiert das sogenannte RV–Pulmonalarterielle *coupling*. (Guazzi et al., 2017) Bei niedrigen Werten liegt meist eine stärkere RV-Belastung mit eingeschränkter RV-Funktion bei gleichzeitig erhöhtem pulmonalarteriell Druck vor. Der TAPSE/PASP Quotient ist insbesondere in Patienten mit erhöhtem pulmonalarteriellen Druck ein unabhängiger Prädiktor für ein schlechteres Outcome. In unserer Studie verbesserte sich der Quotient von 0,36 auf 0,42 ( $p = 0.006$ ). Die linksventrikulären und –atrialen Parameter waren im Verlauf unverändert, auch bei Patienten, die gleichzeitig an der Mitralklappe behandelt wurden. Um herauszufinden, ob die TI-Reduktion das RVRR beeinflusst, führten wir eine Regressionsanalyse durch. Wir konnten zeigen, dass die Verkleinerung der Vena contracta als Maß der TI-Reduktion ein starker univariater Prädiktor für das RVRR war. Des Weiteren hatten Patienten mit stärkerem RVRR im Verlauf weniger klinische Ereignisse (Kombination aus Tod, Re-Intervention, Hospitalisierung aufgrund dekompensierter Herzinsuffizienz) im Vergleich zu Patienten ohne oder mit geringem RVRR (6 vs 15 Ereignisse,  $p = 0.004$ , Abbildung 7).



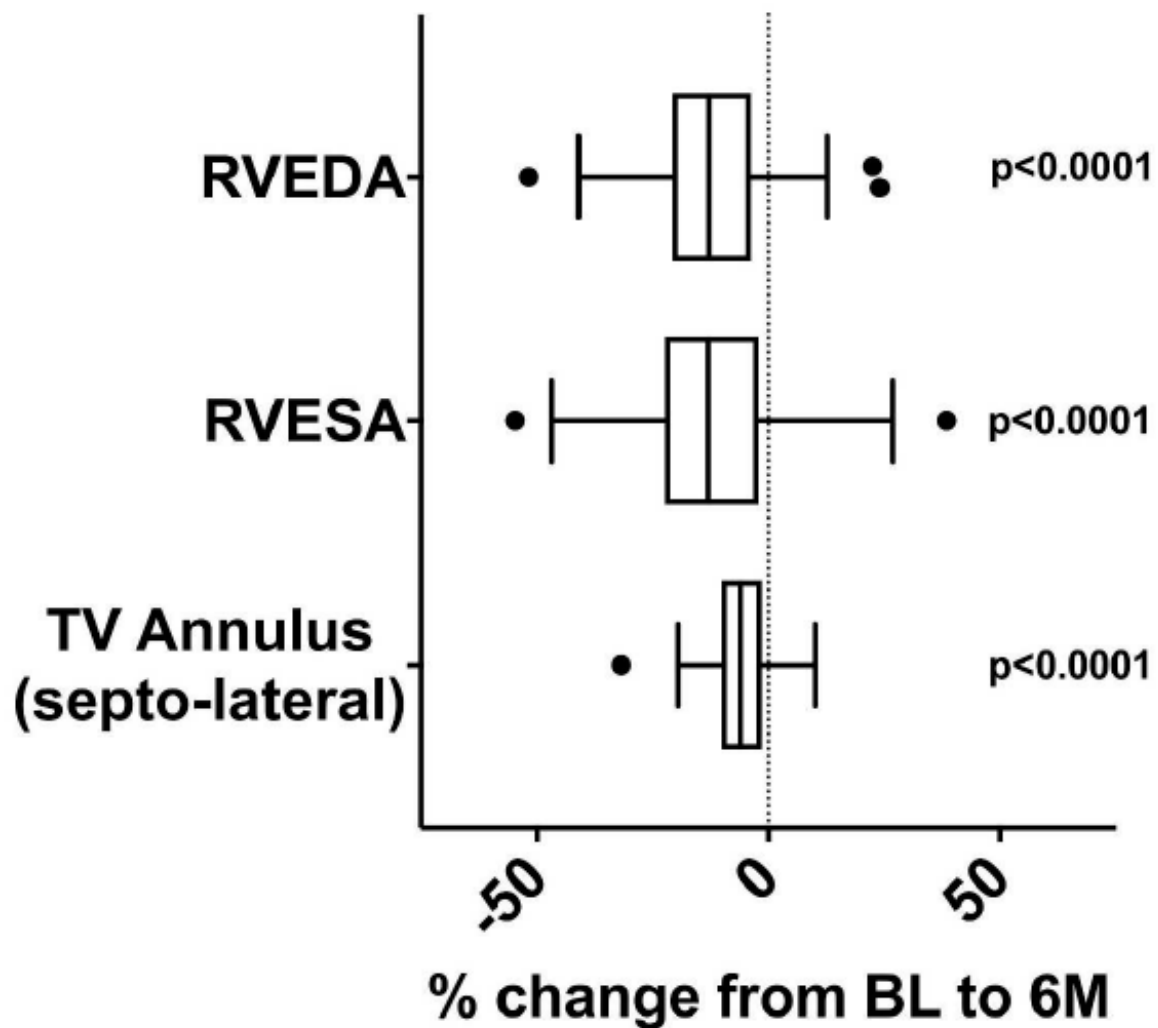
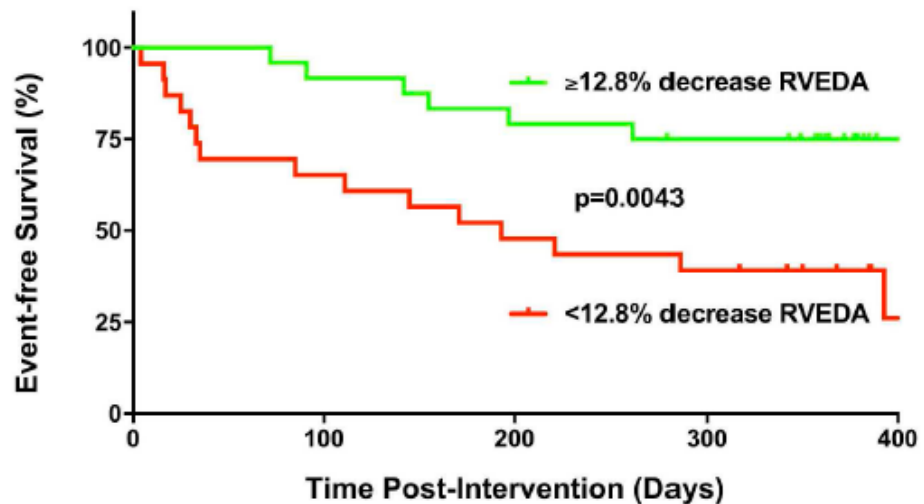


Abbildung 6:

Reverses RV-Remodelling nach perkutaner *edge-to-edge* Trikuspidaklappenreparatur. Die quantitativ erfassten echokardiographischen Änderungen der enddiastolischen und endsystolischen RV-Flächen (RVEDA, RVESA) sowie Trikuspidalannulus sind als prozentuale Veränderung vom Ausgangswert (BL) zum Beobachtungszeitpunkt sechs Monate (6M) nach der Prozedur angegeben. Boxplot-Darstellung nach Tukey.



Patients at Risk					
	0	100	200	300	400
≥12.8% decrease RVEDA	24	22	19	17	4
<12.8% decrease RVEDA	23	16	12	9	2

Abbildung 7:

Kaplan-Meier-Überlebenskurven nach perkutaner *edge-to-edge* Trikuspidaklappenreparatur. Als kombinierter Endpunkt wurde das Versterben, Reintervention sowie Hospitalisierung wegen dekompensierter Herzinsuffizienz untersucht. Die Überlebenskurven der Patienten mit stärkerem reversen RV-Remodelling (Reduktion der enddiastolischen RV-Fläche [RVEDA] um mehr als 12.8%, grün) und geringerem reversen RV-Remodelling (Reduktion der enddiastolischen RV-Fläche um weniger als 12.8%, rot) sind getrennt dargestellt. Der Wert von 12.8% stellt den Median der Reduktion der RVEDA in den behandelten Patienten dar. Die Anzahl der Patienten unter Risiko ist unter der Abbildung zu den jeweiligen Zeitpunkten angegeben.

### 3.5 Aetiology-Based Clinical Scenarios Predict Outcomes of Transcatheter Edge-to-Edge Tricuspid Valve Repair of Functional Tricuspid Regurgitation

Schlotter F\*, **Orban M\***, Rommel KP\*, Besler C, von Roeder M, Braun D, Unterhuber M, Borger M, Orban M, Nabauer M, Massberg S, Thiele H, Hausleiter J, Lurz P. European Journal of Heart Failure 2019 EURJHF-19-296R1. *In Press*.

\*equal contribution

Aufgrund der bis dato kurzfristigen Erfahrungen mit perkutaner *edge-to-edge* Trikuspidaklappenreparatur sind präprozedurale Prädiktoren für eine günstige Prognose nach der Prozedur noch nicht genau untersucht. Zudem liegen bis jetzt wenig Erkenntnisse über dem Einfluss der verschiedenen Ätiologie der TI vor. In einer gemeinsamen wissenschaftlichen Untersuchung mit dem Herzzentrum Leipzig wurden 164 Patienten in vier verschiedene ätiologische Klassen eingeteilt. Alle Patienten wurden mit perkutaner *edge-to-edge* Trikuspidaklappenreparatur behandelt. Die schrittweise Kategorisierung in die verschiedenen Ätiologien wurde wie folgt durchgeführt: Patienten mit chronischer Hämodialyse wurden einer dialyse-bedingten TI zugeordnet. Patienten, die nicht chronisch dialysepflichtig sind, aber eine hochgradige MI haben, wurden der MI-bedingten TI zugeordnet. Patienten, die weder dialysepflichtig sind noch eine hochgradige MI haben, wurden bei einem invasiv gemessenen systolischen pulmonalarteriellen Druck von  $\geq 50$  mmHg der pulmonalen Hypertonie (PH)-bedingten TI zugeordnet. Die verbliebenen Patienten, welche die oben genannten Kriterien nicht erfüllten, aber Vorhofflimmern oder -flattern hatten, wurde als Vorhofflimmer-bedingte TI kategorisiert. Es wurden die klinischen Charakteristika und die mittelfristigen Ergebnisse der perkutanen *edge-to-edge* Trikuspidaklappenreparatur in diesen 4 Gruppen verglichen. Wie bereits in der obigen Arbeit gezeigt, (Besler et al., 2018) war der unmittelbare prozedurale Erfolg, definiert als TI Reduktion um 1 Grad, durch die Methode sehr hoch ( $>80\%$  in allen 4 Gruppen, Abbildung 8). Zudem war der prozedurale Erfolg ein starker Prädiktor für eine niedrigere Mortalität gegenüber den wenigen Patienten, die keine TI Reduktion erreichten ( $p=0.03$ ). Innerhalb der Patienten mit prozeduraler TI Reduktion erlitten die Patienten mit PH-bedingter TI mehr klinische Ereignisse des kombinierten Endpunktes aus Tod, Hospitalisierung aufgrund dekompensierter Herzinsuffizienz und Reintervention ( $p=0.01$ ; Abbildung 9). Auch die Mortalität als einzelner Endpunkt war häufiger bei PH-bedingter TI im Vergleich zu den anderen Gruppen ( $p=0.03$ ). Interessanterweise war aber die Mortalität bei Dialyse-bedingten TI mit 33.3% am höchsten. Dennoch konnte eine symptomatische Verbesserung der NYHA

Klassifikation in allen Gruppen erreicht werden ( $p < 0.01$ , Abbildung 10). Die Einteilung von Patienten anhand ihrer TI-Ätiologie hilft den behandelnden Ärzten und Patienten, vor perkutaner *edge-to-edge* Trikuspidaklappenreparatur das Risiko und die Prognose dieser Therapie besser einzuschätzen. Trotz der Unterschiede im klinischen Langzeitverlauf konnte dennoch gezeigt werden, dass Patienten aller Gruppen eine symptomatische Verbesserung erreichen.

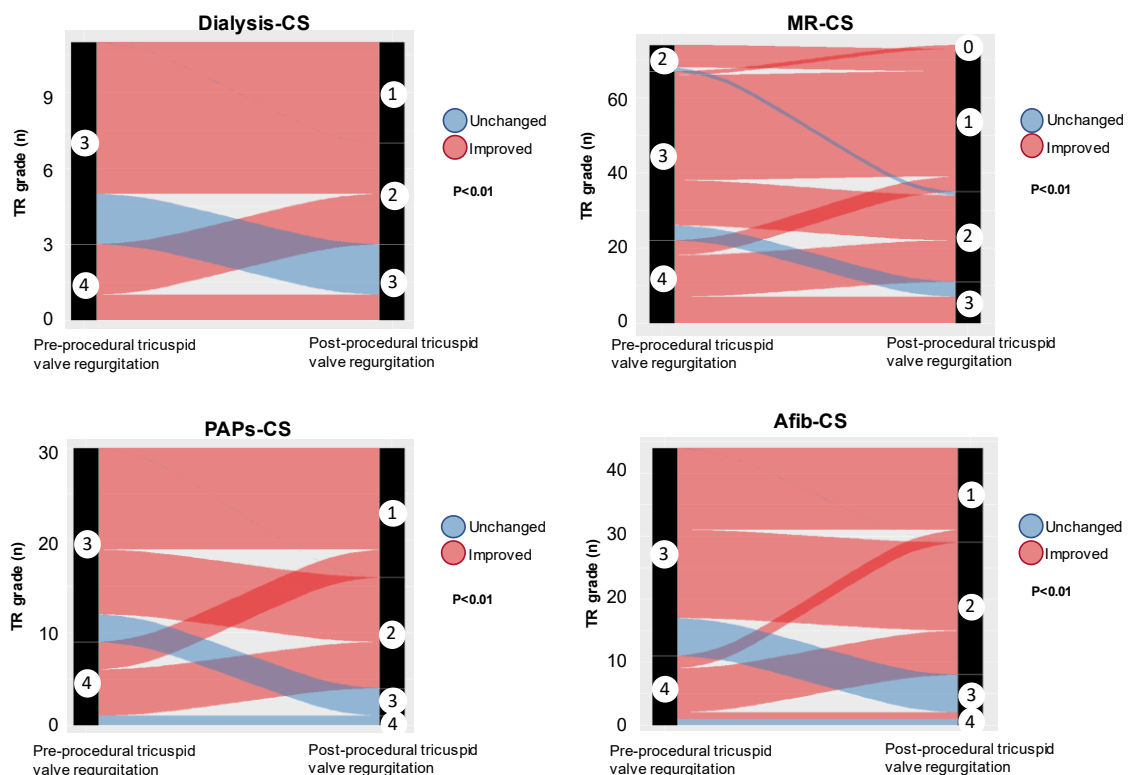


Abbildung 8:

Entwicklung der TI Schweregrade (1 bis 4) in 4 verschiedenen Ätiologie-basierten Patientengruppen nach perkutaner *edge-to-edge* Trikuspidaklappenreparatur. Für die jeweiligen Gruppen sind die Schweregrade unmittelbar vor (*pre-procedural*) und unmittelbar nach (*post-procedural*) perkutaner *edge-to-edge* Trikuspidaklappenreparatur dargestellt. Die Mehrheit der Patienten erfuhr eine Verbesserung der TI (rot). Dialysis-CS = Dialyse-bedingte TI; MR-CS = MI-bedingte TI; PAPs-CS = pulmonale Hypertonie-bedingte TI; Afib-CS = Vorhofflimmer-bedingte TI.

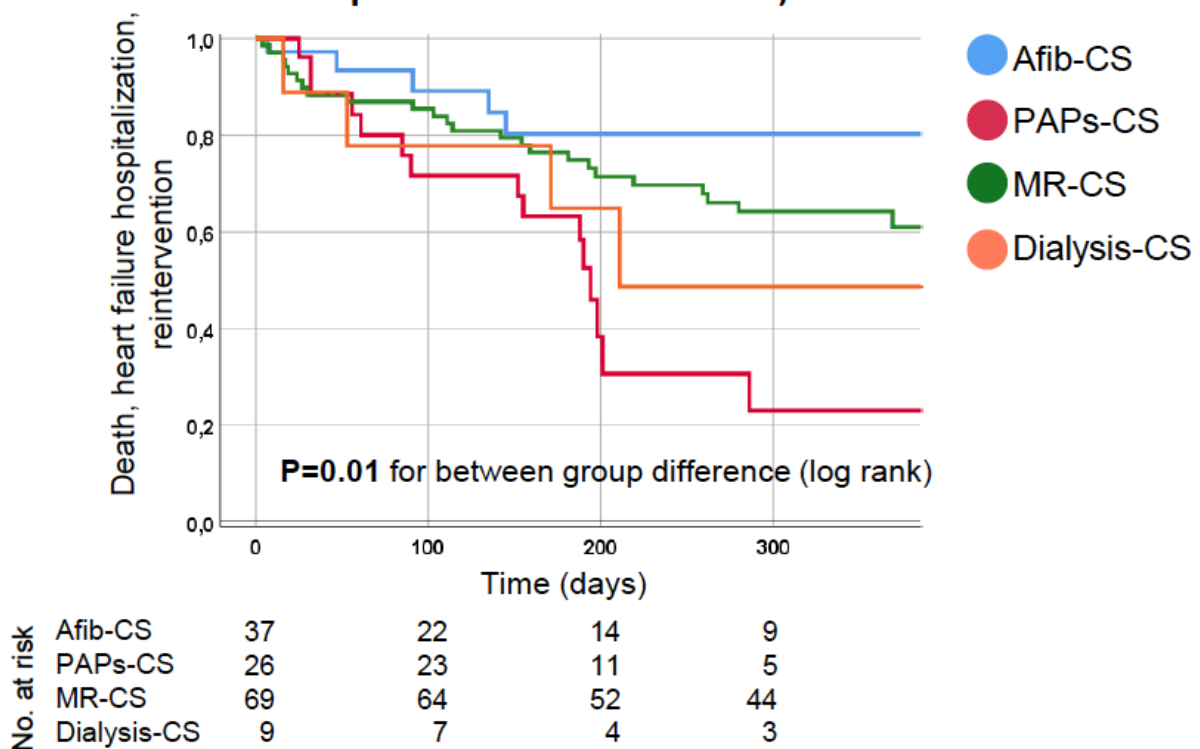


Abbildung 9:

Kaplan-Meier-Überlebenskurven von in 4 verschiedenen Ätiologie-basierten Patientengruppen nach perkutaner *edge-to-edge* Trikuspidaklappenreparatur. Als kombinierter Endpunkt wurde das Versterben, Hospitalisierung wegen dekompensierter Herzinsuffizienz sowie Reintervention untersucht. Die Überlebenskurven der unterschiedlichen Ätiologie-basierten Patientengruppen sind getrennt dargestellt. Die Anzahl der Patienten unter Risiko ist unter der Abbildung zu den jeweiligen Zeitpunkten angegeben. Dialysis-CS = Dialyse-bedingte TI; MR-CS = MI-bedingte TI; PAPs-CS = pulmonale Hypertonie-bedingte TI; Afib-CS = Vorhofflimmern-bedingte TI.

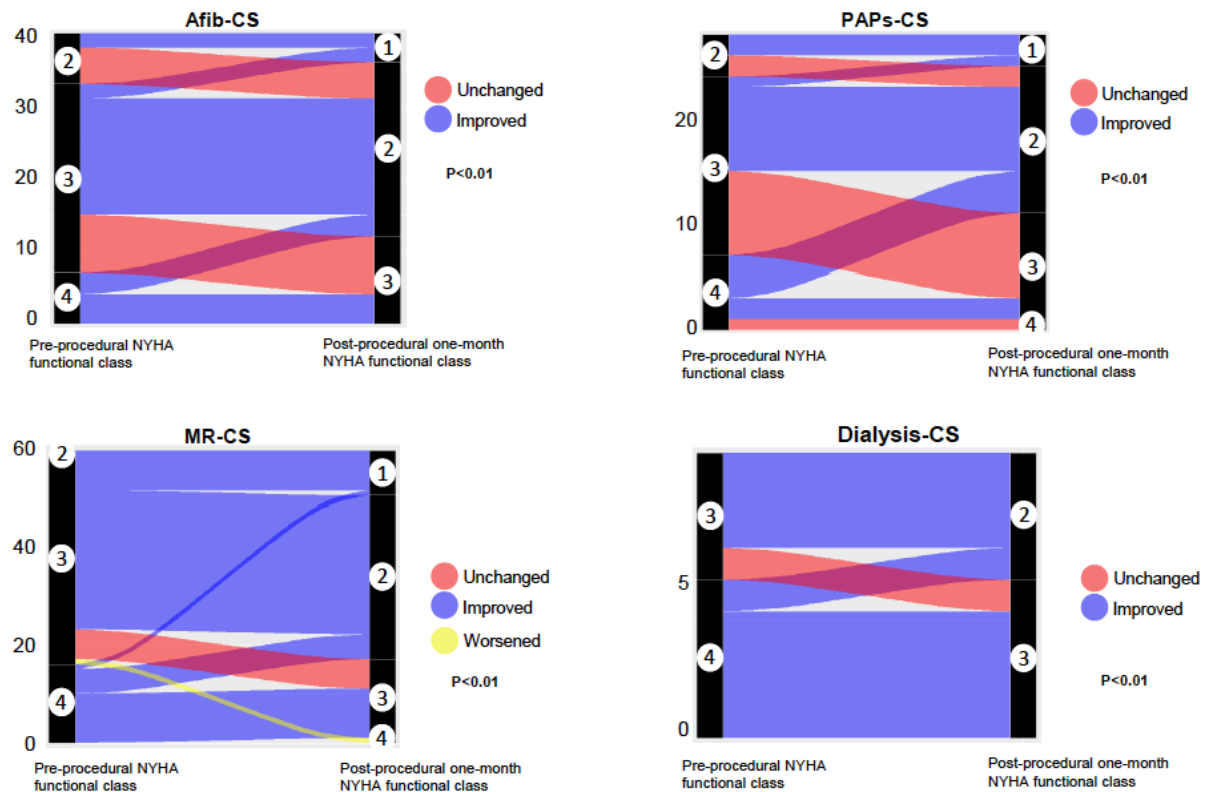


Abbildung 10:

Entwicklung der NYHA Klassifikation (1 bis 4) in 4 verschiedenen Ätiologie-basierten Patientengruppen nach perkutaner *edge-to-edge* Trikuspidaklappenreparatur. Für die jeweiligen Gruppen sind die NYHA Klassen unmittelbar vor (*pre-procedural*) und 30 Tage nach (*post-procedural*) perkutaner *edge-to-edge* Trikuspidaklappenreparatur dargestellt. Die Mehrheit der Patienten erfuhr eine Verbesserung der NYHA Klassifikation (blau). Dialysis-CS = Dialyse-bedingte TI; MR-CS = MI-bedingte TI; PAPs-CS = pulmonale Hypertonie-bedingte TI; Afib-CS = Vorhofflimmer-bedingte TI.

### 3.6 Predictors for long-term survival after transcatheter edge-to-edge mitral valve repair.

**Orban M**, Orban M, Lesevic H, Braun D, Deseive S, Sonne C, Hutterer L, Grebmer C, Khandoga A, Pache J, Mehilli J, Schunkert H, Kastrati A, Hagl C, Bauer A, Massberg S, Boekstegers P, Nabauer M, Ott I, Hausleiter J. J Interv Cardiol. 2017 Jun;30(3):226-233. doi: 10.1111/joic.12376.

Es ist unklar, ob Patienten auch mehrere Jahre nach perkutaner *edge-to-edge* Trikuspidalklappenreparatur weiterhin eine stabile Reduktion der TI und folglich symptomatische Verbesserung haben. Die ersten langfristigen Ergebnisse über 3 Jahre nach der Behandlung erwarten wir im Jahr 2019. Dann werden sich auch klinische, Patienten-bezogene Prädiktoren für den langfristigen Erfolg dieser Therapie herausarbeiten lassen. Für die perkutane *edge-to-edge* Mitralklappenreparatur konnten wir diese Daten aufgrund des langjährigen Einsatzes dieser Technik bereits erheben. In einer Langzeituntersuchung wurden die Ergebnisse von 126 Hochrisiko-Patienten untersucht, die zwischen 2009 und 2011 mit der perkutanen *edge-to-edge* Mitralklappenreparatur aufgrund einer hochgradigen MI behandelt wurden. Die Nachverfolgungsrate nach 5 Jahren betrug 95%. Die Therapie führte zu einer stabilen Verbesserung der Symptomatik, da 69% der Patienten in NYHA Klasse I oder II zum letzten Beobachtungszeitpunkt waren. Wir konnten herausfinden, dass insbesondere der postprozedurale Grad der Insuffizienz entscheidend für das langfristige Überleben der Patienten ist (Abbildung 11).(Orban et al., 2017). Patienten mit einem postprozeduralen MI Grad von 1 hatten das beste Überleben. Daher ist eine bestmögliche MI Reduktion durch diese Technik anzustreben. Insgesamt zeigte sich in diesem gemischten Kollektiv aus primärer und sekundärer MI eine 5-Jahres Mortalität von 35.7% (Abbildung 12). Daneben konnten wir bestätigen, dass eine eingeschränkte LV-Funktion sowie Nierenfunktion unabhängige Risikofaktoren für das Langzeitüberleben sind.

Variable	Hazard ratio (95%CI)	P- value
Left-ventricular ejection fraction <sup>a</sup>	0.58 (0.35-0.95)	<b>0.031</b>
Tricuspid regurgitation, severity <sup>b</sup>	1.26 (0.91-1.76)	0.167
Glomerular filtration rate <sup>a</sup>	0.33 (0.18-0.61)	<b>0.0004</b>
Mitral regurgitation, post-procedural severity <sup>b</sup>	1.55 (1.03-2.32)	<b>0.035</b>

Abbildung 11:

Multivariate Cox-Analyse für Prädiktoren der Langzeit-Mortalität von Patienten mit hochgradiger MI nach perkutaner *edge-to-edge* Mitralklappenreparatur. <sup>a</sup> Hazard Ratio für den Unterschied der 25. Und 75. Perzentile. <sup>b</sup> Hazard Ratio pro Grad der TI oder MI.



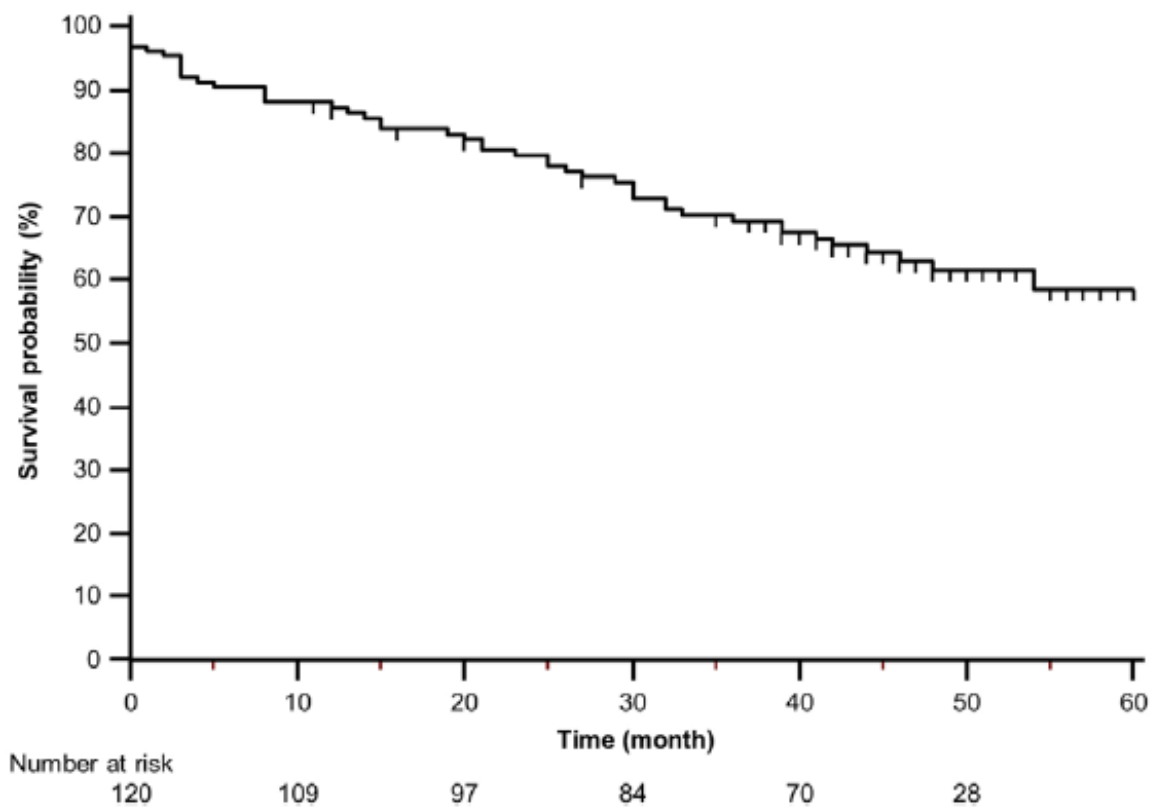


Abbildung 12:

Kaplan-Meier-Langzeit-Überlebenskurven von Patienten mit hochgradiger MI nach perkutaner *edge-to-edge* Mitralklappenreparatur. Die Anzahl der Patienten unter Risiko ist unter der Abbildung zu den jeweiligen Zeitpunkten angegeben.

## 4. Diskussion

Die hochgradige TI ist mit einer relevanten Morbidität und Mortalität assoziiert. Patienten mit hochgradiger TI leiden an peripheren Ödemen, Aszites, reduziertem Herzzeitvolumen, Müdigkeit und Luftnot. Die aktuellen Leitlinien empfehlen die chirurgische Therapie bei schwerer, symptomatischer TI. Darüber hinaus sollte bei Patienten mit geringer und mittelgradiger TI und vorhandener Erweiterung des Trikuspidalannulus eine operative Sanierung bei gleichzeitiger Linksherz-Operation erwogen werden. Dennoch werden nur die wenigsten Patienten, insbesondere mit isolierter TI, chirurgisch behandelt, da sie aufgrund ihrer bestehenden schweren Komorbiditäten ein zu hohes OP-Risiko tragen.

Die perkutane *edge-to-edge* Trikuspidalklappenreparatur ist eine experimentelle Therapieoption für Patienten mit hochgradiger TI unter bestehender optimaler medikamentöser Therapie der Rechtsherzinsuffizienz. Die kurzfristigen Ergebnisse nach 30 Tagen zeigen, dass eine effektive TI-Reduktion und symptomatische Verbesserung bei der Mehrheit der behandelten Patienten möglich ist.

### 4.1 Einsatzgebiet der perkutanen *edge-to-edge* Trikuspidalklappenreparatur

Wir konnten zeigen, dass die Implantation der Clips auch bei Patienten mit vorhandenen RV-Sonden möglich ist. (Braun, Orban, et al., 2017) Voraussetzung ist, dass die RV-Sonden nicht mechanisch den Segelschluss behindern und dadurch die schwere TI verursachen. Trotz schwieriger echokardiographischer Bildgebung durch zusätzliche Bildartefakte der RV-Sonden ist die Implantation des Device in die Trikuspidalklappe sicher möglich. Eine Fehlfunktion der RV-Sonden trat in der bisherigen Nachbeobachtung nicht auf. Die TI-Reduktion war ebenso vergleichsweise stabil wie bei Patienten ohne RV-Sonde. In Zukunft wird sich herausstellen, ob das Verfahren bei Patienten mit chronischer RV-Stimulation und daraus entwickelter Herzinsuffizienz ein prognoseverbesserndes Therapieverfahren sein könnte, insbesondere, wenn der Patient schrittmacherpflichtig ist und damit eine RV-Sonden-Extraktion nicht sinnvoll ist.

Die Anatomie der Trikuspidalklappe ist entscheidend für die Prozedurplanung und den unmittelbaren Erfolg der Implantation des Clips. Eine zu große Koaptationslücke macht eine Implantation schwierig bis unmöglich oder führt zu keiner relevanten TI-Reduktion. Der von uns gemessene Grenzwert von 7,2 mm Weite der Koaptationslücke, bis zu dem eine

erfolgreiche TI-Reduktion wahrscheinlich ist, gilt für die zum damaligen Zeitpunkt eingesetzten Clips. Neuere, größere Modelle und die Kombination mit anderen Reparaturtechniken (Annuloplastie) werden die Überbrückung auch größerer Lücken ermöglichen.(Braun et al., 2019)

#### **4.2. Rechtsventrikuläres Reverses Remodelling und Verbesserung klinischer Endpunkte durch die perkutane *edge-to-edge* Trikuspidalklappenreparatur**

Pathophysiologisch steht bei der schweren TI das komplexe Zusammenspiel des dysfunktionalen und dilatierten RV mit der Lungenstrombahn im Vordergrund. Die hochgradige TI, RV-Dysfunktion und pulmonale Hypertonie bedingen sich entsprechend gegenseitig. Wenn es zu einer RV-Dilatation und insbesondere RV-Dysfunktion kommt, ist die Prognose des Patienten bereits deutlich eingeschränkt.(Dietz et al., 2019) Daher sollte das Ziel jeder Prozedur zur TI-Reduktion auch eine Umkehr des pathologischen RV-Remodellings sein. Durch die perkutane *edge-to-edge* Trikuspidalklappenreparatur wird die TI effektiv, sofort und auch mittelfristig reduziert, sodass ein reverses RV-Remodelling einsetzen kann. Je stärker die TI quantitativ reduziert wird, desto stärker ist das Ausmaß des reversen RV-Remodellings. Damit wird der Kreislauf von TI-Zunahme und RV-Dilatation/Dysfunktion durchbrochen und die Prognose potentiell verbessert. Ob dieses reverse RV-Remodelling bereits kurz nach der Prozedur einsetzt und auch längerfristig anhält, muss noch untersucht werden.

Nachdem wir in mehreren Studien die kurzfristige symptomatische Verbesserung durch die perkutane *edge-to-edge* Trikuspidalklappenreparatur gezeigt haben, konnten wir kürzlich zeigen, dass auch mittelfristig die symptomatische Verbesserung der NYHA Klassifikation und Gehstrecke anhält. Einen Einfluss auf die NT-proBNP Spiegel konnten wir im gesamten Patientenkollektiv nachweisen, jedoch nicht, wenn Patienten mit isolierter TI-Reparatur separat untersucht wurden. Ob das NT-proBNP überhaupt einen prognostischen Wert hat bzw. als Verlaufsparemeter der Herzinsuffizienz bei diesem Patientenkollektiv dient, bleibt nach wie vor unklar. Die beiden härteren klinischen Endpunkte Hospitalisierungsrate aufgrund von dekompensierter Herzinsuffizienz und Todesrate wurden nach der Therapie erhoben und zeigten eine Abhängigkeit vom Erfolg der Prozedur. Patienten ohne TI-Reduktion haben demnach eine deutlich höhere Hospitalisierungsrate und Sterblichkeit. Letztlich muss durch eine randomisierte Studie im Vergleich zu optimaler medikamentöser Therapie untersucht werden, ob die perkutane *edge-to-edge* Trikuspidalklappenreparatur diese relevanten

Endpunkte verbessern kann. Dass die Therapie einer hochgradigen AV-Klappeninsuffizienz mittels *edge-to-edge* Verfahren diesen positiven Einfluss auf harte klinische Endpunkte haben kann, wurde kürzlich durch die COAPT-Studie bei hochgradiger Mitralinsuffizienz bestätigt.(Stone et al., 2018)

#### **4.3. Risiko- und Erfolgsabschätzung vor perkutaner *edge-to-edge* Trikuspidalklappenreparatur**

Eine hochgradige TI kann unter anderem durch chronische Flüssigkeitsüberladung bei schwerer Niereninsuffizienz (Dialyse-Patienten), Linksherzerkrankungen (z.B. hochgradige Mitralinsuffizienz), pulmonale Hypertonie oder chronisches Vorhofflimmern entstehen. Klassifiziert man Patienten mit hochgradiger TI präprozedural in diese Ätiologien, kann eine individuelle Risiko- und Erfolgsabschätzung durchgeführt werden. Zusammen mit einer ausführlichen echokardiographischen Evaluierung könnte diese Abschätzung zu einer besseren präprozeduralen Planung und optimierten Reparaturtechniken führen, sodass potentiell die Erfolgsrate und das klinische Langzeitergebnis noch weiter verbessert wird. Die Ergebnisse in den verschiedenen ätiologischen Gruppen könnte die Ein- und Ausschlusskriterien von zukünftigen randomisierten Studien beeinflussen. Beispielsweise könnten auch Patienten mit pulmonaler Hypertonie eingeschlossen werden, da diese Gruppe gemäß unserer Beobachtungen sowohl symptomatisch und möglicherweise auch prognostisch von einer erfolgreichen TI-Reduktion profitieren kann und daher nicht kategorisch von Interventionsstudien ausgeschlossen werden sollte.

## 5. Zusammenfassung

Wir konnten mit den aufgeführten explorativen Studien zeigen, dass die kathetergestützte Therapie der TI mittels *edge-to-edge* Verfahren im Hochrisikokollektiv von Rechtsherzinsuffizienzpatienten über eine stabile Reduktion der vormals schweren TI hinaus auch mittelfristig relevante klinische Endpunkte verbessern kann.

Die Methode ist hinsichtlich Komplikationen sehr sicher. Eine erfolgreiche TI-Reduktion mit dem *edge-to-edge* Verfahren ist in der großen Mehrheit der Patienten möglich, insbesondere, wenn die Koaptationslücke zwischen den Segeln nicht zu groß ist und der Ursprung des Regurgitationsjets zentral oder anteroseptal liegt. Auch bei Patienten mit einliegender RV-Sonde eines Schrittmachers oder Defibrillators ist eine Implantation des Device sicher und effektiv möglich. Die unmittelbare TI-Reduktion ist entscheidend für den weiteren klinischen Verlauf. Durch die quantitative TI-Reduktion kommt es zu einer Umkehr des pathologischen RV-Remodelling in der Mehrzahl der Patienten. Dabei kann sich der ursprünglich dilatierte RV hinsichtlich Größe normalisieren. Die systolische Funktion scheint sich nicht zu verschlechtern. Die Entwicklung eines reversen RV-Remodelling ist dann mit einem verbesserten klinischen Verlauf assoziiert.

Die überwiegende Mehrheit der Patienten profitiert von dieser Therapie hinsichtlich Symptomatik und Leistungsfähigkeit, welches sich in einer verbesserten NYHA Klassifikation sowie höherer Gehstrecke ausdrückt. Zudem verbessert die Therapie die Lebensqualität anhand standardisierter Fragebögen. Die Hospitalisierungsrate aufgrund von dekompensierter Herzinsuffizienz und die Todesrate ist in Patienten mit erfolgreicher TI-Reduktion im Vergleich zu erfolgloser TI-Reduktion reduziert. Dies unterstützt die Interventionsstrategie, eine größtmögliche TI-Reduktion mit dem *edge-to-edge* Verfahren zu erreichen.

Mittels klinischer und echokardiographischer präprozeduraler Klassifizierung der Patienten in verschiedenen Ätiologie-basierte Gruppen sowie ausführliche anatomische Evaluierung kann eine Risiko- und Erfolgsabschätzung durchgeführt werden. Zwar ist eine erfolgreiche TI-Reduktion und Symptomverbesserung sowohl in Patienten mit Dialyse-bedingter TI, MI-bedingter TI, pulmonaler Hypertonie-bedingter TI und Vorhofflimmer-bedingter TI möglich, jedoch ist die mittelfristige Mortalität und Hospitalisierungsrate insbesondere bei pulmonaler Hypertonie-bedingter TI und Dialyse-bedingter TI erhöht. Dennoch profitieren auch die beiden

letztgenannten Gruppen symptomatisch von der Prozedur und haben eine niedrigere Mortalität und Hospitalisierungsrate wenn eine erfolgreiche TI-Reduktion gelingt.

Zukünftig erwarten wir, dass die kathetergestützte Therapie der hochgradigen TI durch verbessertes Design und Auswahl der Therapiesysteme, optimierte periprozedurale Bildgebung und entsprechend wachsende Erfahrung der Interventionalisten ein grundlegender Bestandteil der multimodalen Therapie bei Rechtsherzinsuffizienzpatienten wird.

## 6. Literaturverzeichnis

- Asmarats, L., Taramasso, M., & Rodes-Cabau, J. (2019). Tricuspid valve disease: diagnosis, prognosis and management of a rapidly evolving field. *Nat Rev Cardiol*. doi:10.1038/s41569-019-0186-1
- Axtell, A. L., Bhambhani, V., Moonsamy, P., Healy, E. W., Picard, M. H., Sundt, T. M., & Wasfy, J. H. (2019). Surgery is Not Associated with Improved Survival Compared to Medical Therapy in Isolated Severe Tricuspid Regurgitation. *J Am Coll Cardiol*. doi:10.1016/j.jacc.2019.04.028
- Baumgartner, H., Falk, V., Bax, J. J., De Bonis, M., Hamm, C., Holm, P. J., . . . Group, E. S. C. S. D. (2017). 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*, 38(36), 2739-2791. doi:10.1093/eurheartj/ehx391
- Beckmann, A., Funkat, A. K., Lewandowski, J., Frie, M., Ernst, M., Hekmat, K., . . . Harringer, W. (2017). German Heart Surgery Report 2016: The Annual Updated Registry of the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery. *Thorac Cardiovasc Surg*, 65(7), 505-518. doi:10.1055/s-0037-1606603
- Besler, C., Orban, M., Rommel, K. P., Braun, D., Patel, M., Hagl, C., . . . Lurz, P. (2018). Predictors of Procedural and Clinical Outcomes in Patients With Symptomatic Tricuspid Regurgitation Undergoing Transcatheter Edge-to-Edge Repair. *JACC Cardiovasc Interv*, 11(12), 1119-1128. doi:10.1016/j.jcin.2018.05.002
- Braun, D., Nabauer, M., Orban, M., Orban, M., Gross, L., Englmaier, A., . . . Hausleiter, J. (2017). Transcatheter treatment of severe tricuspid regurgitation using the edge-to-edge repair technique. *EuroIntervention*, 12(15), e1837-e1844. doi:10.4244/EIJ-D-16-00949
- Braun, D., Orban, M., Nabauer, M., Orban, M., Gross, L., Englmaier, A., . . . Hausleiter, J. (2017). Transcatheter Treatment of Severe Tricuspid Regurgitation Using the Edge-to-Edge Repair Technique in the Presence and Absence of Pacemaker Leads. *JACC Cardiovasc Interv*, 10(19), 2014-2016. doi:10.1016/j.jcin.2017.07.010
- Braun, D., Rommel, K. P., Orban, M., Karam, N., Brinkmann, I., Besler, C., . . . Hausleiter, J. (2019). Acute and Short-Term Results of Transcatheter Edge-to-Edge Repair for Severe Tricuspid Regurgitation Using the MitraClip XTR System. *JACC Cardiovasc Interv*, 12(6), 604-605. doi:10.1016/j.jcin.2018.11.028
- Deuschl, F., Schofer, N., Lubos, E., Schirmer, J., Conradi, L., Treede, H., . . . Schafer, U. (2015). MitraClip-data analysis of contemporary literature. *J Thorac Dis*, 7(9), 1509-1517. doi:10.3978/j.issn.2072-1439.2015.07.38
- Dietz, M. F., Prihadi, E. A., van der Bijl, P., Goedemans, L., Mertens, B. J. A., Gursoy, E., . . . Bax, J. J. (2019). Prognostic Implications of Right Ventricular Remodeling and Function in Patients with Significant Secondary Tricuspid Regurgitation. *Circulation*. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.039630
- Guazzi, M., Dixon, D., Labate, V., Beussink-Nelson, L., Bandera, F., Cuttica, M. J., & Shah, S. J. (2017). RV Contractile Function and its Coupling to Pulmonary Circulation in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Stratification of Clinical Phenotypes and Outcomes. *JACC Cardiovasc Imaging*, 10(10 Pt B), 1211-1221. doi:10.1016/j.jcmg.2016.12.024
- Hummel, A., Empe, K., Dorr, M., & Felix, S. B. (2015). De novo acute heart failure and acutely decompensated chronic heart failure. *Dtsch Arztebl Int*, 112(17), 298-310. doi:10.3238/arztebl.2015.0298
- Lankeit, M., Keller, K., Tschope, C., & Pieske, B. (2017). [Medicinal treatment of tricuspid valve regurgitation]. *Herz*, 42(7), 634-643. doi:10.1007/s00059-017-4609-7

- Lauten, A., & Figulla, H. R. (2015). [Interventions at the tricuspid valve: What is possible?]. *Herz*, 40(5), 759-764. doi:10.1007/s00059-015-4332-1
- Nickenig, G., Kowalski, M., Hausleiter, J., Braun, D., Schofer, J., Yzeiraj, E., . . . Schueler, R. (2017). Transcatheter Treatment of Severe Tricuspid Regurgitation With the Edge-to-Edge MitraClip Technique. *Circulation*, 135(19), 1802-1814. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024848
- Orban, M., Besler, C., Braun, D., Nabauer, M., Zimmer, M., Orban, M., . . . Hausleiter, J. (2018). Six-month outcome after transcatheter edge-to-edge repair of severe tricuspid regurgitation in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail*. doi:10.1002/ejhf.1147
- Orban, M., Braun, D., Deseive, S., Stolz, L., Stocker, T. J., Stark, K., . . . Hausleiter, J. (2019). Transcatheter Edge-to-Edge Repair for Tricuspid Regurgitation Is Associated With Right Ventricular Reverse Remodeling in Patients With Right-Sided Heart Failure. *JACC Cardiovasc Imaging*. doi:10.1016/j.jcmg.2018.10.029
- Orban, M., Braun, D., Orban, M., Gross, L., Nabauer, M., Hagl, C. M., . . . Hausleiter, J. (2016). Established interventions for mitral valve regurgitation. Current evidence. *Herz*, 41(1), 19-25. doi:10.1007/s00059-015-4386-0
- Orban, M., Orban, M., Lesevic, H., Braun, D., Deseive, S., Sonne, C., . . . Hausleiter, J. (2017). Predictors for long-term survival after transcatheter edge-to-edge mitral valve repair. *J Interv Cardiol*, 30(3), 226-233. doi:10.1111/joic.12376
- Rodes-Cabau, J., Taramasso, M., & O'Gara, P. T. (2016). Diagnosis and treatment of tricuspid valve disease: current and future perspectives. *Lancet*, 388(10058), 2431-2442. doi:10.1016/S0140-6736(16)00740-6
- Rudolph, V., Knap, M., Franzen, O., Schluter, M., de Vries, T., Conradi, L., . . . Baldus, S. (2011). Echocardiographic and clinical outcomes of MitraClip therapy in patients not amenable to surgery. *J Am Coll Cardiol*, 58(21), 2190-2195. doi:10.1016/j.jacc.2011.07.047
- Stone, G. W., Lindenfeld, J., Abraham, W. T., Kar, S., Lim, D. S., Mishell, J. M., . . . Investigators, C. (2018). Transcatheter Mitral-Valve Repair in Patients with Heart Failure. *N Engl J Med*, 379(24), 2307-2318. doi:10.1056/NEJMoa1806640
- Taramasso, M., Hahn, R. T., Alessandrini, H., Latib, A., Attinger-Toller, A., Braun, D., . . . Leon, M. B. (2017). The International Multicenter TriValve Registry: Which Patients Are Undergoing Transcatheter Tricuspid Repair? *JACC Cardiovasc Interv*, 10(19), 1982-1990. doi:10.1016/j.jcin.2017.08.011
- Vismara, R., Gelpi, G., Prabhu, S., Romitelli, P., Troxler, L. G., Mangini, A., . . . Antona, C. (2016). Transcatheter Edge-to-Edge Treatment of Functional Tricuspid Regurgitation in an Ex Vivo Pulsatile Heart Model. *J Am Coll Cardiol*, 68(10), 1024-1033. doi:10.1016/j.jacc.2016.06.022
- Zack, C. J., Fender, E. A., Chandrashekar, P., Reddy, Y. N. V., Bennett, C. E., Stulak, J. M., . . . Nishimura, R. A. (2017). National Trends and Outcomes in Isolated Tricuspid Valve Surgery. *J Am Coll Cardiol*, 70(24), 2953-2960. doi:10.1016/j.jacc.2017.10.039



## 7. Abkürzungsverzeichnis

EF	Ejektionsfraktion
EROA	effective regurgitant orifice area
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
LV	linker Ventrikel
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MACCE	major adverse cardiac and cerebrovascular events
MI	Mitralinsuffizienz
MR	mitral regurgitation
MV	mitral valve
NT-proBNP	N-terminales pro brain natriuretic peptide
NYHA	New York Heart Association
RV	rechter Ventrikel
TAPSE	tricuspid annular plane systolic excursion
TÖE	transösophageale Echokardiographie
TI	Trikuspalinsuffizienz
TR	tricuspid regurgitation
TTE	transthorakale Echokardiographie
TV	tricuspid valve

## **8. Danksagung**

Ich möchte mich bei Herrn Prof. Massberg, Herrn Prof. Hausleiter sowie Herrn Prof. Näbauer für die langjährige Unterstützung meiner wissenschaftlichen Arbeit bedanken. Herrn Prof. Hagl danke ich für die enge interdisziplinäre Zusammenarbeit im universitären Herzteam.

Weiterhin gilt mein Dank den Mitarbeitern unseres Studienbüros Frau Andrea Englmaier, Frau Diana Rösler sowie Herrn Tobias Reithmayer für die herausragende Patientennachsorge und Datengrundlage.

## **9. Versicherung an Eides Statt**

Hiermit erkläre ich, Mathias Orban,

- dass ich die vorliegende schriftliche Habilitationsleistung selbständig verfasst und die Herkunft des verwendeten oder zitierten Materials ordnungsgemäß kenntlich gemacht habe.

- dass ich außer dem derzeitigen kein weiteres Habilitationsgesuch für das Fach Innere Medizin oder ein anderes Fach an der LMU München oder an einer anderen Hochschule eingereicht habe und mir bisher kein akademischer Grad entzogen wurde. Weiterhin ist kein Verfahren gegen mich anhängig, das die Entziehung eines akademischen Grades zur Folge haben könnte.

Mathias Orban

München, 11.06.2019